基于静息态 fMRI 的度中心度评价轻型肝性脑病患者认知功能损害的研究

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0828

杨旭宏[1]，王明磊[2]，刘文潇[1]，马万龙[3]，赵建国[2]，黄雪莹[2]，王敏行[1]，丁向春[3]，王晓东[2*]

基金项目：宁夏回族自治区自然科学基金“基于 QSM 评估 MHE 模型大鼠海马铁含量与大鼠认知功能及 β 淀粉样蛋白的相关性研究”(项目编号 2022AAC03487)；宁夏回族自治区科技重点研究计划“多模态磁共振功能成像在轻微型肝性脑病（MHE）诊断中的应用研究”(项目编号 2019BEG03037)和宁夏医科大学颅脑疾病重点实验室神经科学优势学科群“rs-fMRI 在肝炎后肝衰竭患者人工肝治疗前后脑认知功能评价中的应用”(项目编号 LNKF202109)。

[1] 750004 宁夏银川市，宁夏医科大学临床医学院
[2] 750004 宁夏银川市，宁夏医科大学总医院放射科
[3] 750004 宁夏银川市，宁夏医科大学总医院感染疾病科
[*]通讯作者：王晓东，教授，硕士生导师，邮箱: xdw80@yeah.net

【摘要】 背景 轻微型肝性脑病(MHE)作为肝性脑病的一个特殊类型，临床症状不典型，但存在轻度神经、精神缺陷，易被病人及家属忽视。然而，这些缺陷背后的神经生物学机制仍未被完全理解。**目的** 采用静息态功能磁共振成像度中心度(DC)的分析技术，从网络节点的角度探究 MHE 患者脑功能网络连接属性的异常模式及功能脑区的变化特点。**方法** 前瞻性纳入符合入组条件的 28 例乙肝肝硬化伴 MHE 患者(MHE 组)、30 例单纯乙肝肝硬化患者(肝硬化组)和同期招募的 34 例健康志愿者(健康对照组)，所有受试者均行常规磁共振(MRI)及静息态功能磁共振(BOLD-fMRI)检查，分别比较三组受试者间全脑 DC 的值差异，同时使用 *Person* 相关分析法分析 MHE 患者脑区 DC 值与其认知量表的相关性并提取存在显著差异脑区的 DC 值与认知评分行相关性分析。**结果** 与健康对照组和肝硬化组相比，MHE 组认知评分显著减低(P 均<0.05)。与健康对照组相比，MHE 组 DC 值降低的脑区，右侧中央前回、右侧枕中回、左侧角回，组间比较均有统计学意义(P<0.05)；DC 值增高的脑区，右侧额中回、右侧顶下小叶、左侧颞中回，组间比较均有统计学意义(P<0.05)。相关分析显示 MHE 组数字符号试验(DST)量表评分与左侧颞上回的 DC 值呈正相关，数字连接试验-A (NCT-A)量表评分与 MHE 组右侧颞下回的 DC 值呈负相关(P 均<0.05)，蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分与双侧额下回 DC 值呈正相关(P<0.05)，与左侧颞下回 DC 值呈负相关(P<0.05)。**结论** 静息态 MHE 患者脑功能网络连接属性异常，DC 值可能是量化 MHE 相关病理生理变化的有用指标以及 MHE 认知损害的潜在神经影像学标记物。

【关键词】轻微型肝性脑病；认知障碍；度中心度；静息态

Evaluation of cognitive impairment in patients with minimal hepatic encephalopathy based on degree centrality of fMRI

YANG Xuhong[1], WANG Minglei,[2] LIU Wenxiao[1], MA Wanlong[3], ZHAO Jianguo[2], HUANG Xueying[2], WANG Minxing[1], DING Xiangchun[3], WANG Xiaodong[2]*
[1]*Ningxia Medical University School of clinical medicine, Yinchuan 750004, China;*
[2]*Department of Radiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;*
[3]*Department of Infectious Diseases, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;*
[*]*Corresponding author: WANG Xiaodong, Professor, Master's supervisor; Email: xdw80@yeah.net*

【Abstract】 Background Minimal hepatic encephalopathy (MHE), as a special type of hepatic encephalopathy (HE), has atypical clinical symptoms but mild neurological and psychiatric deficits that are easily overlooked by patients and their families. However, the neurobiological mechanisms behind these deficits are still not fully understood. **Objective** To explore the abnormal patterns of brain functional

networks in minimal hepatic encephalopathy (MHE) by using Degree Centrality (DC) method of resting state functional magnetic resonance imaging. To further elucidate the neuroimaging mechanisms of MHE. **Materials and Methods:** Twenty-eight prospective patients with hepatitis B cirrhosis with MHE (MHE group), 30 patients with simple hepatitis B cirrhosis (cirrhosis group) and 34 healthy volunteers (healthy control group) were enrolled and underwent conventional MRI and BOLD-fMRI were performed. Compare the difference of the whole brain DC values among the three groups, and use *Person* correlation analysis to evaluate the correlation between the brain DC values of MHE patients and their cognitive scales. **Results:** Compared with the control and cirrhosis groups, the cognitive scores of MHE group were significantly decreased (P< 0.05). Compared with the healthy control group, the brain regions with decreased DC values in the MHE group, including the right precentral gyrus, the right middle occipital gyrus and the left angular gyrus; increased DC values in the right middle frontal gyrus, the right inferior parietal lobule and the left middle temporal gyrus, with statistically difference (P< 0.05). Correlation analysis showed that in the MHE group, the DST score positively correlate with DC values in the left superior temporal gyrus, and negatively correlate with DC values in the right inferior temporal gyrus (All P<0.05), and the MoCA score were positively correlated with DC value of the bilateral inferior frontal gyrus (P<0.05), and were negatively correlated with DC value of the left middle temporal gyrus (P<0.05). **Conclusions:** This study has further confirmed that the brain network connectivity properties of MHE patients are abnormal, and the DC value may be a useful indicator to quantify MHE-related pathophysiological changes as well as a potential neuroimaging marker of MHE cognitive impairment.

【Key words】 Minimal hepatic encephalopathy; Cognition impairment; Degree centrality; Resting state

前言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是一种严重肝病引起的代谢紊乱为基础的神经认知功能障碍，是肝硬化患者常见的神经精神并发症，其临床表现范围广泛，从轻度认知障碍到昏迷和死亡[1,2]。临床症状不典型，仅表现为记忆及注意等多种认知缺陷[3]。轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)的发生对患者及其照顾者的健康和相关生活质量产生巨大影响[4,5]并与高死亡率相关[6]。因此，早期诊断与治疗 MHE，对改善患者的不良预后具有非常重要的意义。目前，MHE 的神经病理生理机制尚不明确。基于静息态功能磁共振成像技术的度中心度(degree centrality, DC)分析方法可以刻画不同节点在脑网络中的中心程度以及检测不同节点与全脑功能网络节点连接关系的拓扑功能网络变化[7]，被用来量化大脑网络中每个节点的重要性。目前已被广泛用于揭示其他神经心理疾病的机制，如阿尔茨海默病、2 型糖尿病和抑郁症[8-10]，但该方法应用在 MHE 的研究较少，文献中仅见 Chen 等[11]以该方法发现 MHE 存在多个脑区内在功能连接的异常，且该研究缺少单纯肝硬化梯度分组，增加单纯肝硬化组可以更好的观察 MHE 患者在各阶段的认知变化进而对其进行预防性治疗。因此，本研究基于 DC 分析法探索 MHE 患者脑网络节点变化，以从脑网络节点的角度为 MHE 患者认知功能损害的可能发病机制提供神经影像学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

这项前瞻性研究得到了宁夏医科大学总医院研究伦理审查委员会的批准(KYLL-2021-841)。收集 2020 年 10 月至 2022 年 2 月入住宁夏医科大学总医院感染疾病科乙型肝炎肝硬化患者 65 例以及招募到的 40 例健康志愿者。排除标准：(1)左利手；(2)受教育程度<6 年；(3) 基于既往病史和常规影像学检查评估的脑实质病变，如肿瘤、感染性疾病或外伤；(4) MRI 成像期间平移大于 2.0 mm 或旋转大于 2.0°；(5)磁共振检查禁忌症；(6)患有严重的心、肾、肺疾病；(7)患有肝癌、丙型肝炎感染和其他肝炎病毒感染；(8)由急性肝功能衰竭引起的肝性脑病或者其他疾病(中毒性脑病、代谢性脑病、颅内出血、肿瘤、感染等)引起的精神和行为异常。所有受试者实验前均告知研究相关内容并签署知情同意书。

由两名经验丰富的影像诊断医生对MHE进行诊断。根据1998年在维也纳召开的第11届世界胃肠病学大会工作组最终报告中的指南进行诊断[12]。对每个病人进行两项神经心理学测试[数字连接试验 A(number connection test-A, NCT-A)和数字符号试验(digital symbol test, DST)]，和一项认知评分测试[蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)]，两项神经心理学测试结果均为阳性

者纳入MHE组，其一阳性者纳入单纯肝硬化组，NCT-A及DST阳性范围参照Li等[13]。

1.2 仪器与方法

使用3.0T磁共振扫描仪获得磁共振成像数据 (Architect, GE, USA)。所有受试者被要求安静躺着，闭上双眼，在MRI扫描过程中保持清醒，使用海绵垫固定头部减少受试者头部运动。先行常规MRI序列扫描(T2FLAIR)排除器质性病变，扫描参数为TR=4000 ms，TE=107 ms，层厚 6mm，层间距 1mm，视野 250mm×250mm，之后采集3D-T1WI结构像和fMRI功能像，扫描参数如表1。

表1 3D-T1BRAVO及BOLD-fMRI的数据采集扫描参数

Table 1 Data acquisition parameters of 3D-T1 BRAVO and BOLD-fMRI

扫描序列	3D T1BRAVO	BOLD rest 36sl
重复时间(ms)	7.7ms	2000ms
回波时间(ms)	3.1ms	30ms
翻转角(°)	12	90
视野(mm)	240×240mm	250×250mm
矩阵	256×256	64×64
层厚(mm)	1.2mm	3.6mm
层数	136	35
扫描时间(s)	215	360

1.3 数据预处理

图像数据后处理基于 Matlab2012a，采用 resting-state fMRI 数据处理包[(DPABI V4.3, 5.0, Advanced Edition (http://rfmri.org/DPABI)]对 fMRI 数据进行预处理。具体步骤参考 Yan[14]等处理过程；步骤如下：(1)格式转换；(2) 对于每个受试者，前 10 个时间点数据被剔除；(3)时间校正；(4) 头动校正；(5)空间标准化；(6) 进行标准化平滑[高斯核：半高全宽(FWHM)=6mm]；(7)分别进行去线性漂移和滤波(0.01-0.08Hz)处理；(8)回归斜变量，去除脑脊液、白质及头动参数的影响。

DC 参数的计算：使用 DPARSF_V4.5 数据分析工具包计算全脑灰质基于体素之间的功能连接(r>0.25)[15]，计算每个节点与周围其他节点有显著功能连接(r>0.25)的节点数量。将给定体素的加权 DC 被计算为有效连接的权重之和。最后，通过 Fisher-Z 变换将体素 DC 值转换成到每个受试的 Z 值化加权的 DC 分布图中。在大脑网络中，节点的 DC 值表示它与所有其他节点的连接强度，并反映它在功能整合中的重要性。

1.4 统计学分析

使用 GraphPad Prism-9.3 (GraphPad，美国)绘制图形，使用 SPSS-23.0(International Business Machines Corporation，美国)对认知量表评分、教育水平、年龄以及性别进行统计分析；采用 ANOVA 分析比较对照组、肝硬化组和 MHE 组三组之间的统计学差异(进一步比较使用 LSD 法)；分类数据(性别)采用 $\chi 2$ 检验进行比较。P<0.05 为差异有统计学意义。

使用 DPARSF 和 spm8 软件[14]对三组受试者之间标准化后的 DC 脑图进行双样本 t 检验分析，采用 Alphasim 法对 P 值进行校正，体素簇>18，P<0.05 时差异有统计学意义；同时使用 *Person* 相关分析法分析 MHE 患者脑区 DC 值与其认知量表的相关性并提取存在显著差异脑区的 DC 值并与认知评分行相关性分析，并对相关性结果进行 Alphasim 校正，P＜0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计与临床资料

表2列出了肝硬化组、MHE组以及对照组的临床和人口统计学结果。3名肝硬化患者、4名MHE患者和6名对照组的数据因过度运动或图像分辨率差而被排除。因此，最终数据分析包括34名健康受试者30名肝硬化患者和28名MHE患者。三组受试者在性别(P=0.656)、年龄(P=0.452)以及受教育年限(P=0.392)方面均没有表现出显著差异。MHE组与肝硬化组及健康对照组在NCT-A、DST及MoCA评分方面均存在显著差异(P均<0.05)；健康对照组和肝硬化组的NCT-A、DST及MoCA量表评分均无统计学差异(P均>0.05)。

表2 研究队列的一般资料

Table 2 General information of the study cohort

因素	健康对照组 n=34	肝硬化组 n=30	MHE 组 n=28	χ^2 /*F* 值	*P* 值	*P* 值-事后分析（LSD）		
						A	B	C
性别(男/女)	24/10	18/12	19/9	0.843	0.656#			
年龄(年)	44.6±7.1	46.9±9.2	47.0±9.3	0.801	0.452&			
教育程度(年)	7.9±1.6	8.1±1.5	7.8±1.6	0.952	0.392&			
NCT-A(时间/s)	36.3±8.4	38.4±13.4	70.0±14.0	72.473	<0.001&	0.496	<0.001	<0.001
DST (分数)	46.3±9.6	43.2±5.0	21.1±5.0	117.516	<0.001&	0.080	<0.001	<0.001
MoCA(分数)	26.6±1.8	26.2±1.8	20.3±3.6	59.567	<0.001&	0.443	<0.001	<0.001

注：缩写：MHE：轻微型肝性脑病；NCT-A：数字连接实验A；DST：数字符号实验；MoCA：蒙特利尔认知评估量表。#代表卡方检验(双尾)；&代表单因素方差分(双尾)；A健康对照组和肝硬化组事后比较；B健康对照组和MHE组事后比较；C肝硬化组和MHE组事后比较。

2.2 度中心度分析

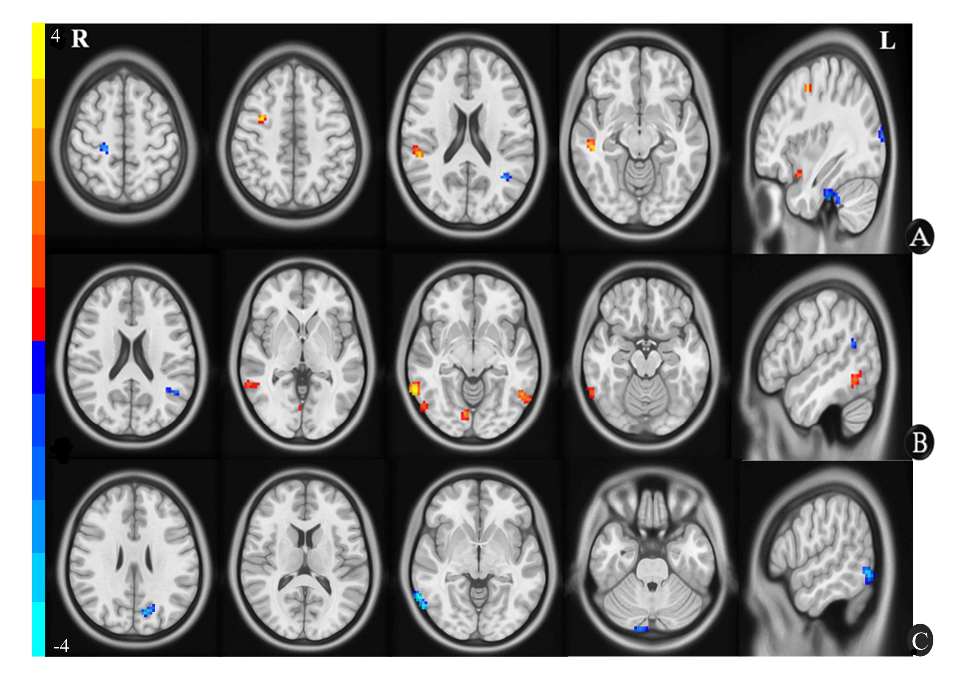
与健康对照组相比，MHE组DC值增高的脑区是右侧额中回、左侧颞中回以及右侧顶下小叶，DC值减低的脑区是左侧角回、右侧枕中回和右侧中央前回 (*P*均<0.05)；与肝硬化组相比，MHE组右侧颞中回降低，左侧楔前叶降低 (*P*均<0.05)；与健康对照组相比，肝硬化组双侧颞中回DC值升高，左侧角回DC值降低 (*P*均<0.05)。(见表3；图1)。

表3 三组受试者度中心度存在差异的脑区

Table 3 Brain regions with different degree centrality among the three groups

相关脑区	(左/右)	体素	MNI 坐标(X Y Z)			*t* 值
MHE 组 vs 对照组						
额中回(升高)	右	27	33	0	48	3.760
颞中回(升高)	左	37	-39	-57	21	-3.901
顶下小叶(升高)	右	43	51	-36	21	3.530
枕中回(降低)	右	33	26	-92	12	-3.918
角回(降低)	左	27	-40	-52	22	-3.900
中央前回(降低)	右	25	2	-27	57	-3.968
肝硬化组 vs 对照组						
颞中回(升高)	左	51	-57	-60	-6	3.973
颞中回(升高)	右	121	66	-51	-9	5.117
角回(降低)	左	19	-44	-55	20	-3.331
MHE 组 vs 肝硬化组						
楔前叶(降低)	左	22	-13	-71	26	-3.464
颞中回(降低)	右	25	59	-56	-3	-3.870

注：MNI：蒙特利尔神经病学研究所



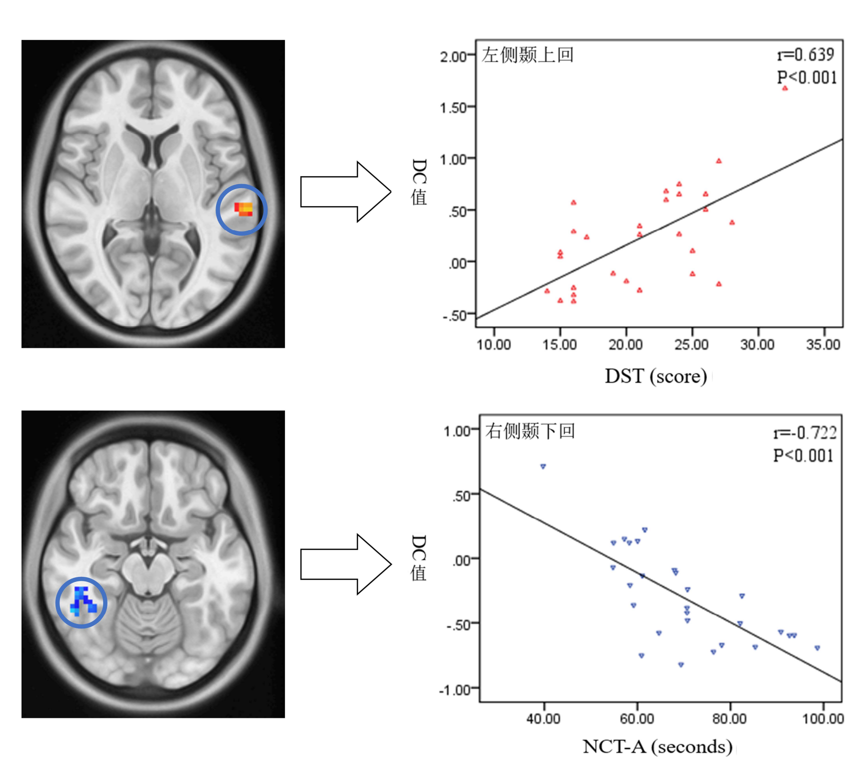
注：A: MHE组与健康对照组DC值存在差异的脑区；B: 肝硬化组与健康对照组DC值存在差异的脑区；C: 肝硬化组与MHE组DC值存在差异的脑区；DC值增高(红色)，DC值降低(蓝色)。

图 1 3组受试者间度中心度比较的差异

Figure 1 Brain areas with differences in DC values among three groups

2.3 相关性分析

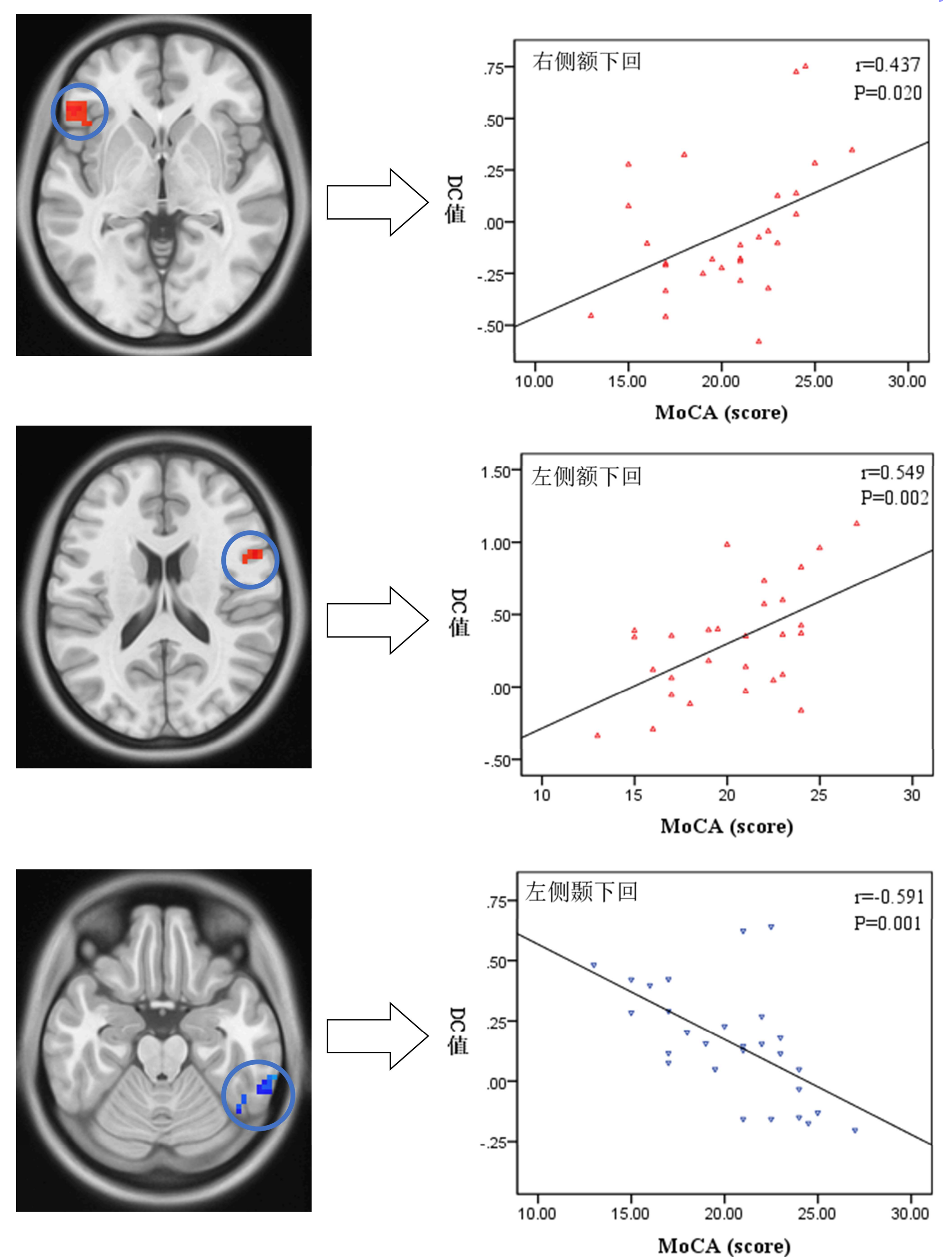
相关分析显示MHE组DST量表评分与左侧颞上回的DC值呈正相关，NCT-A量表评分与MHE组右侧颞下回的DC值呈负相关(P均<0.05)，见图2；同时我们也发现MHE组MoCA量表评分与双侧额下回的DC值呈正相关(P<0.05)，与左侧颞下回的DC值呈负相关(P<0.05)，见图3。



注：DST量表评分与MHE患者左侧颞上回的DC值呈正相关(红色)，NCT-A量表评分与MHE患者右侧颞下回的DC值呈负相关(蓝色)。

图2 MHE患者DC值与DST及NCT-A量表评分的相关性

Figure 2 Correlation between DC value of MHE patients with DST and NCT-A scale scores



注：MoCA量表评分与MHE患者双侧额下回的DC值呈正相关(红色)，与左侧颞下回的DC值呈负相关(蓝色)。

图3 MHE患者DC值与MoCA量表评分的相关性

Figure 3 Correlation between DC value of MHE patients and MoCA scale scores

3 讨论

本研究使用基于体素的 DC 分析法对肝硬化及其 MHE 患者脑功能网络连接属性进行探究，评估全脑功能连接网络中相关脑区的变化。研究发现肝硬化和 MHE 患者在多个脑区，涉及额叶、颞叶、运动皮层以及皮层下区 DC 值都存在异常，与此同时我们还发现 MHE 患者部分脑区 DC 值与认知量表评分存在显著相关性。因此，基于我们观察到的这些异常结果，我们有理由推测 MHE 患者认知功能损害与脑区 DC 值改变有关；这项研究可为进一步阐释 MHE 的神经病理机制提供客观神经影像学证据。

我们的研究结果显示，MHE 患者右侧中央前回、右侧枕中回及左侧角回 DC 值较对照组明显降低，表明这些区域在全脑网络节点中的连接强度和数量明显减低。中央前回与运动控制和反应选择密切相关[16]，被认为是镜像神经元系统的核心区域，在动作理解和模仿中起着重要作用[17]，与各种认知功能的实现相关。本研究中，MHE 患者右侧中央前回 DC 值降低表明该区域在全脑网络节点中的中

心程度显著减低，并暗示了其功能缺陷，运动相关皮质区 DC 值的降低可能是 MHE 患者运动功能受损的关键原因。Zhan[18]等人也发现 MHE 患者中央前回与第二个大脑子网络主要包括默认网络区域(如双侧后扣带回、内侧前额叶皮质)之间的功能连接降低，这与本研究的结果一致。枕中回与视觉信息的收集、形成和加工[19]以及视觉性注意活动有关[20, 21]，本研究中 MHE 患者右侧枕中回 DC 值减低，枕中回 DC 值降低可能提示 MHE 患者视觉信息加工和视觉空间选择性注意力自上而下调节的功能障碍。与此同时，我们通过 MoCA 量表评分发现 MHE 患者视空间评分显著低于健康对照组，Zhang[22]等通过动态功能连接特征分析也证实 MHE 患者大脑网络动态图形属性异常，表现为视觉记忆功能的缺陷。视觉关联区(枕中回、颞叶)可能是 MHE 患者易损脑区之一，该区域结构的破坏是导致 MHE 患者视觉功能减退的主要原因。角回功能的发挥对记忆的提取至关重要，并能整合视觉与听觉意象，帮助理解，自下而上的注意是通过顶叶皮质腹侧注意网络(包括角回)对相关记忆线索进行注意驱动[23]。本研究发现，与健康对照组相比，MHE 患者左侧角回 DC 值降低，该区域中节点数量及中心程度的减少可能干扰了 MHE 的信息处理过程，这可能是 MHE 患者注意力及记忆力受损的主要原因。

本研究我们使用 NCT-A、 DST 以及 MoCA 量表评分评估 MHE 患者认知损害的主要方向，它涉及多个认知领域，包括视空间与执行功能、注意力与反应力、记忆、运动速度、运动准确度、延迟记忆以及计算和抽象思维[24, 25]。通过实验我们发现 MHE 患者在 NCT-A、 DST 及 MoCA 量表评分方面表现异常，具体包括视空间功能降低、短期记忆力减退、反应力及精细的运动能力下降。除此之外，值得注意的是我们将认知量表评分与 MHE 患者脑区 DC 值进行了相关性分析，我们发现 DST 量表评分与 MHE 患者左侧颞上回的 DC 值呈正相关，NCT-A 量表评分与 MHE 患者右侧颞下回的 DC 值呈负相关；同时我们还发现 MHE 患者 MoCA 量表评分与左侧颞下回 DC 值呈负相关，与双侧额下回的 DC 值呈正相关。颞下回是视觉处理的关键脑区，参与视觉的形成和分析[26]，而颞上回(情景、听觉记忆)和额下回(记忆、注意)在高级认知功能以及反应抑制加工中起着关键作用[27]。基于以上数据，我们认为这些异常的相关性分析结果可能提供了 MHE 患者认知损害的神经影像学证据。此外，我们还发现相关分析的异常结果与我们在 MHE 患者中认知量表评分中测出的异常结果相似，结果可能表明颞上回、颞下回及额下回的 DC 值改变程度越显著，MHE 患者认知功能受损也越严重。因此，结合既往研究及本研究结果我们推测 MHE 患者认知功能损害可能与静息态脑功能连接异常有关，DC 值可能是量化 MHE 患者认知功能损害改变严重程度的神经影像学标记物。

此外，本研究还发现 MHE 患者右侧额中回、左侧颞中回以及右侧顶下小叶和肝硬化患者双侧颞中回 DC 值升高。额叶为大脑功能最发达的区域，与执行控制功能、躯体运动功能、注意力控制及情感活动有关[28]，顶下小叶是默认网络的重要组成部，在记忆力及注意力等方面发挥着关键性作用[29]，颞中回作为视觉-听觉信息处理的核心脑区，与视觉信息的整合和加工密切相关[30]。正如先前报道所说 DC 值的降低与功能损伤有关，而增加可能与功能的代偿有关[31]，本研究中，这些区域 DC 值的升高可能为 MHE 及肝硬化患者视觉、运动以及记忆判断过程中的早期受损和代偿神经机制提供了证据，这一解释与之前的报道一致，在基于任务态 fMRI 研究中，作者提供了早期肝性脑病视觉判断过程中受损和补偿性神经机制的证据[32]。因此，推测 DC 增加可能是 MHE 引起认知缺陷的代偿性表现，如视觉、记忆和选择性注意。

本研究的不足。首先，小样本可能使结果存在一定偏倚。其次，显性肝性脑病的患者不包括在本研究中，因为他们对磁共振扫描的依从性差。最后，神经认知障碍代表了早期肝性脑病的可逆性表现，因此将来应进行纵向研究以更好地阐明 MHE 发生的相关神经基础。

综上所述，本研究基于度中心度的分析方法从网络节点的角度探讨 MHE 脑功能网络拓扑结构变化，研究发现 MHE 患者多个脑区功能连接异常且部分脑区 DC 值与认知量表评分相关，提示 DC 值可能是量化 MHE 患者认知功能改变严重程度的潜在神经影像标志物；本研究为 MHE 患者认知障碍的发生提供了影像学证据，并可能作为疾病发展的潜在影像学指标。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Hansen M, Kjaergaard K, Eriksen L L, et al. Psychometric methods for diagnosing and monitoring minimal hepatic encephalopathy -current validation level and practical use[J]. Metab Brain Dis, 2022,37(3):589-605.

[2] Lopez-Franco O, Morin J P, Cortes-Sol A, et al. Cognitive Impairment After Resolution of Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Front Neurosci, 2021,15:579263.

[3] García-García R, Cruz-Gómez Á J, Urios A, et al. Learning and Memory Impairments in Patients with Minimal Hepatic

Encephalopathy are Associated with Structural and Functional Connectivity Alterations in Hippocampus[J]. Scientific Reports, 2018,8(1).
[4] Montagnese S, Bajaj J S. Impact of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis on Quality-of-Life Issues[J]. Drugs, 2019,79(Suppl 1):11-16.
[5] Soriano G, Bajaj J S. Grading the range of hepatic encephalopathy from overt to covert: Animals to the rescue![J]. Hepatology, 2017,66(1):10-12.
[6] Elsaid M I, Rustgi V K, Loo N, et al. The burden associated with thrombocytopenia and platelet transfusions among patients with chronic liver disease[J]. J Med Econ, 2020,23(4):378-385.
[7] Wu S N, Zhang M Y, Shu H Y, et al. Changes in Functional Connectivity of Specific Cerebral Regions in Patients with Toothache: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study[J]. Dis Markers, 2020,2020:6683161.
[8] 李坤华，张清，伍建林，等. 2型糖尿病认知功能障碍患者静息态脑网络的度中心度改变[J]. 中国医学影像学杂志, 2020,28(07):488-492.
Li KH, Zhang Q, Wu JL, et al. Altered Degree Centrality of Resting-State Brain Network in Type 2 Diabetes with Cognitive Impairment[J]. Chin J of Med Imaging, 2020,28(07):488-492
[9] Liao H, Yi J, Cai S, et al. Changes in Degree Centrality of Network Nodes in Different Frequency Bands in Parkinson's Disease With Depression and Without Depression[J]. Front Neurosci, 2021,15:638554.
[10] Behfar Q, Behfar S K, von Reutern B, et al. Graph Theory Analysis Reveals Resting-State Compensatory Mechanisms in Healthy Aging and Prodromal Alzheimer's Disease[J]. Front Aging Neurosci, 2020,12:576627.
[11] Chen H, Jiang L, Sun T, et al. Resting-state functional connectivity abnormalities correlate with psychometric hepatic encephalopathy score in cirrhosis[J]. European Journal of Radiology, 2015,84(11):2287-2295.
[12] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998[J]. Hepatology, 2002,35(3):716-721.
[13] Li S W, Wang K, Yu Y Q, et al. Psychometric hepatic encephalopathy score for diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in China[J]. World J Gastroenterol, 2013,19(46):8745-8751.
[14] Yan C G, Wang X D, Zuo X N, et al. DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging[J]. Neuroinformatics, 2016,14(3):339-351.
[15] Zuo X N, Ehmke R, Mennes M, et al. Network centrality in the human functional connectome[J]. Cereb Cortex, 2012,22(8):1862-1875.
[16] Guo P, Hu S, Jiang X, et al. Associations of Neurocognition and Social Cognition With Brain Structure and Function in Early-Onset Schizophrenia[J]. Frontiers in Psychiatry, 2022,13.
[17] Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system[J]. Annu Rev Neurosci, 2004,27:169-192.
[18] Zhan C, Chen H, Gao Y, et al. Functional Network-Based Statistics Reveal Abnormal Resting-State Functional Connectivity in Minimal Hepatic Encephalopathy[J]. Frontiers in Neurology, 2019,10.
[19] Geng C, Wang S, Li Z, et al. Resting-State Functional Network Topology Alterations of the Occipital Lobe Associated With Attention Impairment in Isolated Rapid Eye Movement Behavior Disorder[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2022,14.
[20] Hahn B, Ross T J, Stein E A. Neuroanatomical dissociation between bottom-up and top-down processes of visuospatial selective attention[J]. Neuroimage, 2006,32(2):842-853.
[21] Li K, Zhang M, Zhang H, et al. The spontaneous activity and functional network of the occipital cortex is correlated with state anxiety in healthy adults[J]. Neurosci Lett, 2020,715:134596.
[22] Zhang G, Li Y, Zhang X, et al. Identifying Mild Hepatic Encephalopathy Based on Multi-Layer Modular Algorithm and Machine Learning[J]. Frontiers in Neuroscience, 2021,14.
[23] Binder J R, Desai R H, Graves W W, et al. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies[J]. Cereb Cortex, 2009,19(12):2767-2796.
[24] Thabut D, Kinugawa K, Weiss N. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: should we bury psychometric tests?[J]. Hepatology, 2014,59(6):2428.
[25] Labenz C, Toenges G, Schattenberg J M, et al. Outcome Prediction of Covert Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis: Comparison of Four Testing Strategies[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020,11(6):e172.
[26] Yao T, Treue S, Krishna B S. Saccade-synchronized rapid attention shifts in macaque visual cortical area MT[J]. Nat Commun,

2018,9(1):958.
[27] Quirk G J, Garcia R, Gonzalez-Lima F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear[J]. Biol Psychiatry, 2006,60(4):337-343.
[28] 方杰, 李之豪, 司丽, 等. 静息态fMRI观察终末期肾病患者前扣带回皮质功能连接改变及其与认知功能的关系[J]. 中国医学影像技术, 2022,38(01):32-37.
Fang J, Li ZH, Si L, et al. Resting-state functional MRI for observation on changes of functional connectivity of anterior cingulate cortex and correlations with cognitive function in patients with end-stage renal disease[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2022,38(01):32-37.
[29] Wang J, Xie S, Guo X, et al. Correspondent Functional Topography of the Human Left Inferior Parietal Lobule at Rest and Under Task Revealed Using Resting-State fMRI and Coactivation Based Parcellation[J]. Hum Brain Mapp, 2017,38(3):1659-1675.
[30] Wandell B A, Dumoulin S O, Brewer A A. Visual field maps in human cortex[J]. Neuron, 2007,56(2):366-383.
[31] 李周乐, 赵莲萍, 黄刚, 等. 基于静息态度中心度的T2DM共病抑郁脑功能研究[J]. 磁共振成像, 2022,13(02):37-41.
Li ZL, Zhao LP, Huang G, et al. Brain function study in T2DM comorbidity depression based on resting state degree centrality[J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2022,13(02):37-41.
[32] Zafiris O, Kircheis G, Rood H A, et al. Neural mechanism underlying impaired visual judgement in the dysmetabolic brain: an fMRI study[J]. Neuroimage, 2004,22(2):541-552.